

BULLETIN

DU

DÉPARTEMENT DE L'AGRICULTURE

AUX

INDES NÉERLANDAISES.

N^o. XLIV.

(PHYTOCHIMIE).

BUITENZORG,
IMPRIMERIE DU DÉPARTEMENT
1911.

SOMMAIRE:

Sur la constitution de la dioscorine	1.
Sur le principe amer de l' <i>Andrographis paniculata</i> N	14.
Ueber die Chlorogensäure	23.

SUR LA CONSTITUTION DE LA DIOSCORINE

PAR

Dr. K. GORTER.

Il y a quelque temps, que j'ai publié dans les Annales du Jardin Botanique de Buitenzorg ¹⁾ les résultats préliminaires de recherches sur la dioscorine, l'alcaloïde toxique du *Dioscorea hirsuta* Bl. Depuis, j'ai poursuivi ces recherches, et je me propose de donner ici un exposé détaillé des expériences qui m'ont permis d'élucider la constitution de cette substance.

Les tubercules du *Dioscorea hirsuta* Bl. connus à Java sous le nom de „gadoeng”, sont assez fréquemment employés comme substance alimentaire par les indigènes, qui leur font préalablement subir un traitement spécial destiné à en extraire le poison et à les rendre ainsi inoffensifs. Dans ce but, ils coupent les tubercules en tranches minces, les recouvrent parfois de cendre et les mettent pendant 24 heures ou plus dans la rivière.

BOORSMA ²⁾ le premier étudia le „gadoeng” et réussit à en extraire une substance alcaloïdique pas tout à fait pure qu'il appela „dioscorine”. Plus tard SCHUTTE ³⁾ isola la dioscorine et plusieurs de ses sels à l'état pur, cristallisé et, par l'analyse élémentaire, en établit la composition. Ces recherches ayant eu lieu dans le Laboratoire de Pharmacie de l'université de Groningue, à l'époque où j'y étais assistant du Prof. PLUGGE, j'ai pu me convaincre de l'exactitude des analyses de M. SCHUTTE.

Les résultats obtenus par cet auteur peuvent être resumés comme suit :

1. La dioscorine est une base monoacide de la composition $C_{13}H_{19}NO_2$. Elle est difficilement cristallisable, fusible à 43.5°

2. Le chlorhydrate ($C_{13}H_{19}NO_2HCl + 2H_2O$) fond à l'état anhydre à 204° .

1) 2e série. Suppl. 3. p. 385.

2) Mededeelingen uit 's Lands Plantentuin. XIII (1894)

3) Dr. H. W. SCHUTTE. Onderzoekingen over dioscorine. Diss. 1897.

3. Sel de platine: $(C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4 + 3H_2O$. Point de fusion du sel anhydre 199-200°.

4. Le chloraurate ¹⁾ $(C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HCl \cdot AuCl_3)$ est fusible à 171°, le picrate à 183-184°.

5. Des expériences physiologiques ont démontré que la dioscorine est un poison provoquant des crampes de même ordre que celles causées par la picrotoxine; la dioscorine cependant est moins toxique que cette dernière substance.

L'alcaloïde nécessaire pour mes recherches fut extrait du „gadoeng” par l'alcool à 96° acidulé par l'acide acétique. L'extrait alcoolique, évaporé au bain-marie fournit un résidu qui, dissout dans l'eau, donna, après filtration, un liquide limpide; celui-ci rendu alcalin par le carbonate de soude, fut agité à plusieurs reprises avec du chloroforme lequel en retira facilement la dioscorine. Par distillation du chloroforme, on obtint un sirop brun foncé, qui, purifié par l'éther, laissa déposer une matière brune non soluble. La solution étherique desséchée par le carbonate de potasse, donna par évaporation un sirop rouge-brun, contenant 85° d'alcaloïde pur, qui fut transformé en bromhydrate et ensuite recristallisé dans l'alcool. 36.5 kg de tubercules secs me donnèrent 78 gr d'alcaloïde pur, soit environ 0.21°, chiffre qui correspond à celui donné par l'analyse quantitative: 0.19° de dioscorine pour les tubercules secs et environ 0.04° pour les tubercules frais. Pour faire ces déterminations, on procède de la manière suivante:.

30 gr de tubercules desséchés et pulvérisés sont agités pendant quelques heures avec 300 cc d'alcool à 96°, acidulé par l'acide chlorhydrique. On évapore 200 cc du filtrat, correspondant à 20 gr de tubercules. Le résidu, dissout dans l'eau, est rendu alcalin par le carbonate de soude, puis agité à cinq reprises avec du chloroforme. Après distillation de celui-ci, on détermine la dioscorine en résidu par titration avec l'acide centinormal, en employant l'éosine iodée comme indicateur.

La dioscorine peut être distillée dans le vide sans altération notable; l'alcaloïde distillé fut identifié comme bromhydrate.

Le bromhydrate, cristallisé dans l'alcool, forme des cristaux

1) D'après SCHUTTE il y aurait une petite quantité ($\frac{1}{4}$ mol.) d'eau de cristallisation; je dois dire que cette observation ne me semble pas conforme à la réalité.

blancs ne contenant pas d'eau de cristallisation. Ils fondent à 213-214°; voici les chiffres de l'analyse:

0.4523 gr donnèrent 0.2811 gr AgBr.

Trouvé:	Calculé p. $C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HBr$
HBr.....26.79 %	HBr.....26.83 %

L'oxalate cristallise en beaux prismes blancs fusibles à 69.5-70.5°. L'analyse donna les résultats suivants:

0.6164 gr perdirent dans le vide sur l'acide sulfurique 0.0350 gr d'eau.

Trouvé:	Calculé p. $(C_{13}H_{19}NO_2)_2 \cdot C_2O_4H_2 + 2H_2O$
Eau.....5.70 %	Eau.....6.34 %

0.5808 gr du sel anhydre donnèrent 0.0624 gr CaO.

Trouvé:	Calculé p. $(C_{13}H_{19}NO_2)_2 \cdot C_2O_4H_2$
Acide oxalique...17.26%	Acide oxalique...16.92%

La dioscorine ne dégage pas d'iodure de méthyle par distillation avec l'acide iodhydrique selon la méthode de *Zeisel*. Il en résulte qu'elle ne contient pas de groupe méthoxyle. De même, elle ne réagit pas avec l'acide acétique anhydre. Après avoir traité l'alcaloïde avec cet acide, je pus en isoler de nouveau la dioscorine qui, — comme je pus m'en convaincre en l'identifiant comme sel de platine, — n'avait nullement été modifiée. Je dois remarquer ici que ce sel est fusible à 199-200°, si l'on chauffe lentement. En chauffant plus vite, il fond quelques degrés plus haut (jusqu'à 211°)

Il faut conclure de ces expériences que la dioscorine ne contient pas de groupe hydroxyle et que la base n'a ni caractère primaire, ni caractère secondaire.

La dioscorine se comporte d'une manière très intéressante envers les alcalis. Si on en fait une solution qu'on rend alcaline par la potasse caustique, on peut en extraire l'alcaloïde en agitant immédiatement la solution avec le chloroforme. Si au contraire on attend 24 heures avant d'agiter, ou si l'on chauffe la solution pendant quelque temps au bain-marie, on ne réussit plus à isoler la dioscorine. L'alcali s'est donc combiné avec la base en une substance insoluble dans le chloroforme; que cette substance ne se forme pas immédiatement, mais seulement, après quelque temps, cela démontre que la dioscorine contient un noyau lactonique s'ouvrant sous l'influence de l'alcali. Inversément, on peut parvenir à refermer ce noyau et à régénérer par conséquent la

dioscorine. Pour cela, on acidule la solution traitée par l'alcali avec de l'acide chlorhydrique et on la chauffe pendant une heure au bain-marie. Après refroidissement, on rend alcalin par le carbonate de soude et on agite avec du chloroforme, qui retire alors la dioscorine. De la facilité avec laquelle on peut ouvrir et fermer le noyau lactonique dans la dioscorine, on peut déduire, que nous avons affaire à une γ -lactone.

La dioscorine se combine facilement avec une molécule d'iodure de méthyle. Le produit de cette combinaison, l'iodométhylate de dioscorine, est un sel cristallisé, fusible à 213° :

0.3253 gr. donnèrent 0.2101 gr AgI.

Trouvé:	Calculé p. $C_{13}H_{19}NO_2 \cdot CH_3I$.
I 34.90%	I 34.99%

Ce sel peut être transformé par l'action du chlorure d'argent en chlorométhylate de dioscorine, qui, avec le chlorure d'or, donne un chloraurate; celui-ci se présente, après cristallisation dans l'eau chaude, sous forme de magnifiques paillettes jaunes, fondant à 188° .

0.4712 gr donnèrent 0.1614 gr Au.

Trouvé:	Calculé p. $C_{13}H_{19}NO_2 \cdot CH_3Cl \cdot AuCl_3$
Au 34.25%	Au 34.30%

Le chloroplatinate est plus soluble dans l'eau et se dépose, par évaporation sur l'acide sulfurique, en faisceaux de couleur jaune-orangé, fondant à 218° en se décomposant.

En chauffant la dioscorine avec une lessive de potasse caustique dans un bain de paraffine à $200-250^{\circ}$ et en y faisant passer un courant d'air, elle donne naissance à la monométhylamine; sous les mêmes conditions, l'iodométhylate de dioscorine forme la diméthylamine. Du reste, les produits de la décomposition sont les mêmes.

L'amine obtenue par cette réaction de la dioscorine fut transformée en sel de platine. Celui-ci, fusible vers 220° donna à l'analyse les chiffres suivants:

0.0504 gr donnèrent 0.0206 gr platine.

Trouvé:	Calculé p. $(NH_2CH_3 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$
Pt. 40.9%	Pt. 41.3%

Le chloroplatinate, préparé à partir de l'amine née du iodo-méthylate de dioscorine, se présenta sous forme de longues aiguilles orangées, fusibles à $208-209^{\circ}$ avec décomposition.

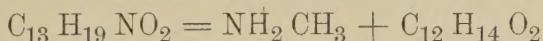
0.1822 gr donnèrent 0.0661 gr CO_2 et 0.0574 gr H_2O

0.1740 gr donnèrent 0.0678 gr Pt.

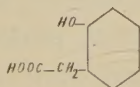
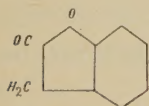
Trouvé :	Calculé p. $(\text{NH} (\text{CH}_3)_2.\text{HCl})_2. \text{PtCl}_4$
C. 9.90°/o	C. 9.61°/o
H. 3.50°/o	H. 3.20°/o
Pt 38.96°/o	Pt 38.98°/o

Le contenu du ballon, dissout dans l'eau et acidulé par l'acide phosphorique, fut distillé; le distillat, agité avec l'éther, céda à celui-ci une substance liquide à forte odeur phénolique, qui avait tous les caractères d'un phénol. Cette substance se colora en rouge avec le réactif de PLUGGE, en bleu avec le chlorure ferrique, tandis qu'avec l'eau bromée elle donna un précipité blanc. On ne pouvait déceler dans le distillat aucun acide volatil.

Du liquide soumis à la distillation, on pouvait extraire par agitation avec l'éther, un acide phénol non volatil, qui donnait une coloration violette intense avec le chlorure ferrique. En chauffant cet acide entre des verres de montre, on obtenait un sublimé cristallisé en forme de losanges, qui, dissout puis traité par le chlorure ferrique, ne donna plus de coloration. Cette substance est donc la lactone qui s'est formée à partir de l'acide mentionné ci-dessus; sans doute elle est un dérivé de la lactone de l'acide ortho-oxyphényl-acétique. Il est fort probable que cette lactone a la composition $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ et qu'elle se forme comme suit à partir de la dioscorine :



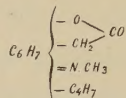
Si on admet cette manière de voir, on comprend la naissance d'un acide phénol par rupture de la chaîne lactonique sous l'influence de la potasse et en outre la formation d'un phénol à partir de cet acide phénol par perte d'acide carbonique sous l'influence de la potasse à la température élevée de la réaction. Si on laisse de côté les chaînes latérales, ces transformations peuvent être représentées sommairement par les formules suivantes :



Lactone \longrightarrow Acide phénol \longrightarrow Subst. phénolique

Autrefois je m'expliquais cette réaction en admettant que le groupe NCH_3 se trouverait en combinaison cyclique directe avec

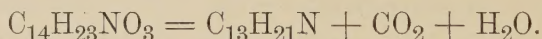
un noyau benzénique hexahydrogéné, qui posséderait encore une ou plusieurs chaînes latérales avec une double liaison :



En effet, la nature non saturée de la base se trahit par la manière dont elle se comporte vis-à-vis du permanganate; en solution acidulée par l'acide sulfurique le permanganate est immédiatement décoloré avec formation d'acide formique.

Cependant l'étude approfondie de la réaction de HOFMANN m'a démontré que cette hypothèse était certainement fausse et que nous avons affaire dans la dioscorine à un dérivé du cycloheptane. Cela résulte des observations suivantes :

L'iodométhylate de dioscorine se comporte comme un sel d'ammonium. Traité par l'oxyde d'argent, il se transforme en méthylhydrate de dioscorine, substance fortement alcaline qu'on ne peut pas retirer de sa solution en l'agitant avec l'éther. Soumis à la distillation sèche dans le vide, ce corps produit avec perte d'acide carbonique et d'eau, une nouvelle base tertiaire, que j'ai appelée des-méthyldioscoridine et qui ne renferme plus d'oxygène :



Il est très remarquable que le méthylhydrate de dioscorine perd déjà de l'acide carbonique vers 160°, tandis que la dioscorine elle-même ne cède pas encore cet acide à 200°.

La nouvelle base fut débarrassée des substances lactoniques par dissolution dans l'alcool alcalinisé par la potasse caustique. Après 24 heures, elle fut précipitée par de l'eau, puis dissoute dans l'éther et la solution étherique desséchée sur la potasse caustique. Par évaporation, on obtint 8 gr de base à partir de 20 gr de dioscorine. Pour éliminer les polymères, on procéda ensuite par distillation fractionnée et recueillit la partie qui distillait de 116 à 120° (sous 8 mm); le rendement était 5 gr.

La des-méthyldioscoridine récemment distillée est un liquide presque incolore, puis, après quelques jours, se colore en jaune-clair. Elle possède une odeur rappelant celle de l'aniline et se volatilise déjà un peu avec les vapeurs d'éther. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

0.1554 gr donnèrent 0.4628 gr CO₂ et 0.1577 gr H₂O

Trouvé: Calculé p.C₁₃H₂₁N

C....81.23% C.....81.68%

H....11.29% H.....11.00%

La dioscorine renfermant une double liaison, la nouvelle base doit en avoir trois, dont deux dans le noyau. Ceci est confirmé par la détermination de la réfraction moléculaire:

D₄²⁶ = 0.8987

n_D²⁶ = 1.50525

Trouvé:

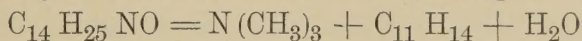
Calculé p.C₁₃ H₂₁ N |₃

Réfr. mol....63.14

Réfr. mol....62.70

L'exaltation dans la valeur déterminée indique, qu'il y a des doubles liaisons conjuguées.

La des-méthyldioscoridine, traitée par l'iodure de méthyle, donne naissance à un iodométhylate cristallisé, qui, dissout dans de l'eau, est transformé par l'oxyde d'argent dans la base quaternaire correspondante. Celle-ci se scinde déjà par distillation de l'eau en triméthylamine et un carbure non saturé plus léger que l'eau.



Pour que la réaction soit complète, le résidu devait être distillé dans le vide.

L'amine qui a pris naissance dans cette réaction, fut transformée en un chloraurate, qui, comparée avec le chloraurate de triméthylamine authentique, se montrait parfaitement identique. Le sel fond vers 250° et donne à l'analyse les chiffres suivants:

0.1792 gr donnèrent 0.0628 gr CO₂, 0.0429 gr H₂O et 0.0882 gr Au.

Trouvé:

Calculé p.N (CH₃)₃. HCl. AuCl₃

C.....9.55 %

C.....9.02 %

H.....2.65 %

H.....2.50 %

Au...49.20 %

Au...49.42 %

Le carbure fut isolé par l'éther. C'est un liquide légèrement jaunâtre, dont l'odeur rappelle celle du xylol avec quelque chose d'un peu plus âcre. Après 24 heures la substance se polymérise en partie avec formation d'une matière blanche insoluble dans l'éther.

La des-méthyldioscoridine renfermant trois doubles liaisons, dont deux dans le noyau, ce nouveau carbure doit en avoir quatre, dont trois dans le noyau. Donc, si la dioscorine avait été un dérivé du cyclohexane, comme je le supposais autrefois à cause de sa

réaction avec l'alcali, le carbure en question aurait dû certainement être un carbure non-saturé de la série aromatique.

Or, j'ai pu démontrer, que, oxydé par le permanganate ce carbure *ne donne pas* naissance à un acide aromatique.

0.450 gr de carbure fut oxydé avec une solution de permanganate de potasse (2%) en prenant soin que la température ne s'élève pas au-dessus de 20°. J'ajoutais ainsi peu à peu une quantité de permanganate répondant à 4 atomes d'oxygène, mais à ce moment la réaction n'était point terminée, car, en ajoutant encore du permanganate, il continuait à se décolorer. Après avoir filtré le peroxyde de manganèse, on en retira par ébullition prolongée les sels de potasse et on évapora le filtrat au bain-marie. Par cette opération le filtrat se colora en brun, probablement à cause de substances aldéhydiques; puis, acidulé par l'acide chlorhydrique il ne donna pas de précipité et il ne fut pas possible d'en extraire par l'éther un acide bien défini.

De cette observation on peut déduire avec certitude que le carbure de départ n'est point une substance aromatique non saturée et l'on est conduit à admettre qu'il s'agit plutôt d'un cycloheptatriène.

Pour vérifier l'exactitude de cette hypothèse, j'ai essayé d'isomériser le carbure en question, afin de parvenir à un carbure aromatique non saturé.

Dans ce but, 1.3 gr de carbure en solution dans l'acide acétique fut saturé à froid par de l'acide bromhydrique. La couleur du liquide passa aussitôt au rouge-violet. Après 48 heures, par addition d'eau, on obtint un produit d'addition liquide, puis, dissout dans l'éther, fut lavé avec une solution de soude et desséché sur le carbonate de potasse. Par évaporation de l'éther, on obtint 1.9 gr d'un liquide jaune; le rendement théorique de l'addition d'une molécule d'acide bromhydrique serait de 2 gr. Ce liquide ayant été distillé avec de la chinoline dans le vide pour scinder l'acide bromhydrique, le distillat fut dissout dans l'éther, puis lavé par l'acide sulfurique étendu et séché sur le carbonate de potasse. Par évaporation de l'éther on obtint 0.85 gr d'un liquide jaune-clair qui fut oxydé par le permanganate sous des conditions identiques à celles exposées ci-dessus. Après avoir ajouté 125 cc d'une solution à 2% (environ 3.5 at. d'oxygène) le permanganate ne se décolora plus; la solution laissa percevoir une faible odeur d'essence d'amandes amères

La solution ayant été décolorée par l'alcool, puis filtrée, on réussit à isoler du filtrat, en l'agitant avec de l'éther une faible quantité d'un liquide à odeur prononcée d'essence d'amandes amères.

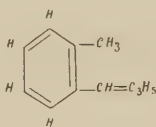
Puis, ayant acidulée la solution, elle donna un précipité blanc, qui fut dissout dans l'éther. Par évaporation de celui-ci, on obtint un sirop parsemé de cristaux, d'où on put isoler 0.200 gr d'un acide parfaitement blanc lequel, purifié par sublimation, se présentait sous forme d'aiguilles blanches fusibles à 104-105°, qui n'abaissent pas le point de fusion de l'acide orthotoluïque; par conséquent elles sont identiques avec cet acide.

Cela put être confirmé par l'analyse, dont voici les résultats :
0.1003 gr donnèrent 0.2598 gr CO₂ et 0.0560 gr H₂ O.

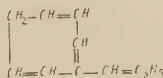
Trouvé :	Calculé p.C ₈ H ₈ O ₂
C.....70.65 %	C....70.59 %
H..... 6.20 %	H.... 5.88 %

En outre, l'acide se montrait monobasique :
0.0791 gr saturèrent 5.65 cc d'alcali n/10, ce qui correspond au calcul que l'on peut faire pour l'acide orthotoluïque, dont 0.0791 graturent théoriquement 5.80 cc d'alcali.

De ce résultat il faut déduire que le carbure qui a donné naissance à l'acide orthotoluïque, doit avoir la constitution suivante:

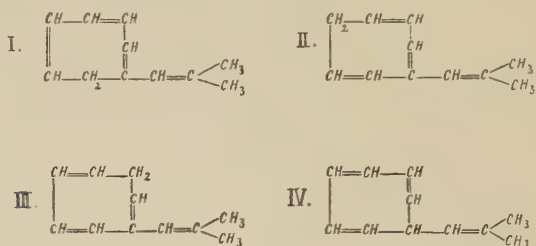


Il faut attribuer alors à son isomère la constitution d'un buténylcycloheptatriène. Sans vouloir pour le moment insister sur la place des doubles liaisons, la substance peut être représentée comme suit :



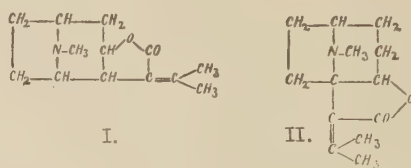
Dans ce schéma, le radical C₃ H₅ doit être ramifié, ce qui peut être déduit de l'observation que la dioscorine, oxydée à froid par le permanganate en milieu acide, donne naissance à l'acide formique. Sans doute celui-ci se forme à partir du radical C₃ H₅; il est donc clair qu'il s'agit d'une chaîne ramifiée et que l'acide formique est

né à partir de l'acétone, le produit intermédiaire dans l'oxydation. Le carbure en question doit donc être un isobutényleycloheptatriène; la théorie en prévoit quatre, ayant les formules suivantes :



En ce qui concerne la structure de la dioscorine, on peut admettre que celle-ci est composée de deux noyaux pipéridiniques et pyrrolidiniques.

A côté de la chaîne latérale doit se trouver dans le noyau un hydroxyle, qui a donné une lactone avec un carboxyle de cette chaîne latérale. Or, pour comprendre la transposition de l'alcaloïde dans un acide phénol par l'action de la potasse, il est nécessaire d'admettre à côté de cet hydroxyle encore un groupe CH_2 . Pour que ces conditions soient requises il faut d'abord exclure la formule I, restent les trois autres formules possibles pour le carbure, dont on ne peut déduire que deux formules pour la dioscorine :

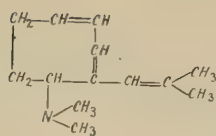


Or, il faut observer que la transformation de la dioscorine sous l'action de l'alcali, est accompagnée d'une migration de la double liaison qui, de la chaîne latérale, passe dans le noyau. La formule II ne peut pas satisfaire à cette nécessité; par conséquent la dioscorine peut seulement être représentée par la formule I.

En effet, comme je l'expliquerai ci-dessous, tous les faits sont bien d'accord avec la formule proposée.

La des-methyldioscoridine doit alors avoir la constitution suivante ¹⁾:

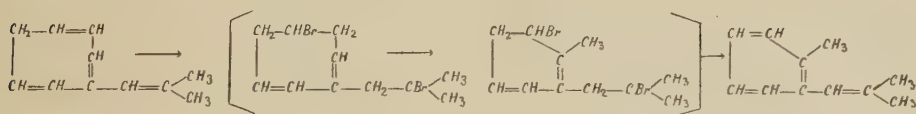
¹⁾ La place des doubles liaisons dans le noyau est en quelque sorte arbitraire; il en est de même pour la manière dont s'ouvre le noyau azotique.



C'est donc un isobutényl- α -méthyltropidine, ce qui est conforme à ses propriétés; d'abord je dois remarquer que la des-méthyldioscoridine se volatilise déjà un peu avec les vapeurs de l'éther, observation qu'on a faite aussi pour la α -méthyltropidine.

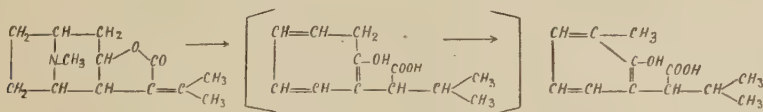
En outre, le point d'ébullition de la des-méthyldioscoridine (116-120° sous 8 mm) est de 52° plus élevé que celui de la α -méthyltropidine (66° sous 10 mm). En admettant que l'on ait dans cette série la même règle observée d'autre part pour les amines, c'est à dire une augmentation de cette constante physique d'à peu près 12° pour chaque CH_2 et en admettant que l'isobutyl- α -méthyltropidine entre en ébullition quelques degrés au-dessous de l'isobutényl- α -méthyltropidine, on voit que les faits sont bien d'accord avec la conception de parenté entre les deux corps mentionnés ci-dessus.

La transposition de l'isobuténylcycloheptatriène en méthylisobuténylbenzène peut être expliquée par addition et perte successives d'acide bromhydrique; voici l'interprétation:



Produits intermédiaires

De même, la transposition de la dioscorine en acide phénol s'explique par perte et addition successives d'eau:



Prod. interméd

Aussi la formule proposée prévoit-elle que la dioscorine, renfermant le groupe $\text{CO}-\text{C}=\text{C}-$, peut être réduite par l'amalgame de soude. En effet, j'ai pu confirmer cette prévision par l'expérience.

Pour réaliser cette réaction, j'ai traité 1 gr de bromhydrate de dioscorine, dissout dans l'eau, avec 4 fois la quantité théorique

d'amalgame de natrium (5°/); l'amalgame fut additionné par petits portions à la solution en l'agitant continuellement. Au début, il ne se dégagait pas d'hydrogène: de temps à autre j'ajoutai un peu d'acide sulfurique étendu pour neutraliser l'alcali qui se formait dans la réaction.

Alcalinisé par la soude, le produit de réaction fut isolé par le chloroforme et recristallisé dans l'alcool. Il se présenta sous forme de paillettes fusibles à 266-267° avec décomposition; elles sont solubles dans le benzène bouillant, presque insoluble dans l'éther. Le rendement était 0.3 gr à partir de 1 gr du bromhydrate.

La nouvelle substance n'est pas attaquée par le permanganate de potasse en milieu acide; par conséquent c'est une substance saturée. Le point de fusion élevé indique que nous avons certainement affaire à un produit de condensation et en effet, j'ai trouvé que le poids moléculaire s'est doublé.

La dioscorine se comporte donc de même façon que les cétones $\alpha\beta$ -non saturées.

Voici les résultats de l'analyse:

0.1030 gr donnèrent 0.2656 gr CO₂ et 0.0883 gr H₂O.

Trouvé:

Calculé p. (C₁₃H₂₀NO₂)₂

C....70.34°/

C.....70.27°/

H.... 9.52°/

H..... 9.01

0.2581 gr dissout dans 13.90 gr de benzène, donnèrent une augmentation du point d'ébullition de 0.111°

Trouvé:

Calculé p. (C₁₃H₂₀NO₂)₂

Poids mol....447

Poids mol....444

Le chloraurate, cristallisé dans l'alcool dilué, est microcristallin, de couleur jaune. Il est fusible à 243° avec décomposition.

0.2035 gr donnèrent 0.0708 gr Au.

Trouvé:

Calculé p. (C₁₃H₂₀NO₂)₂. 2HCl. 2AuCl₃

Au....34.80°/

Au.....35.09°/

Si l'on compare la formule proposée pour la dioscorine avec celle de l'ecgonine, provenant du dédoublement de la cocaïne, la parenté de ces deux alcaloïdes est évidente. Il apparaît même très probable que la dioscorine puisse être transformée par oxydation en ecgonine.

Le matériel étant épuisé, je suis occupé, à isoler encore de la dioscorine du „gadoeng”, afin d'essayer la réalisation de cette réaction. J'espère bientôt communiquer les résultats.

En ce qui concerne l'action physiologique de la dioscorine, M. SCHUTTE a trouvé que cette substance provoque des crampes de même ordre que celles causées par la picrotoxine. Il était fort intéressant, la constitution de cet alcaloïde étant maintenant connue, d'établir à quel groupe cette action toxique est liée. Pour élucider cette question, j'ai fait quelques expériences physiologiques avec l'hydrobidioscorine et avec l'acide dioscorinique, obtenu en chauffant la dioscorine avec un faible excès de soude caustique. J'employai comme animal d'expérience le *Bufo melanostrietus* et j'ai pu me convaincre que ni l'une ni l'autre de ces substances ne provoquait des crampes; à grandes doses seulement l'hydrobidioscorine cause une paralysie fort passagère.

Par conséquent, le groupe $\text{CO}-\text{C}=\text{C}-$ doit être tenu pour responsable de l'action physiologique de la dioscorine. Si l'on supprime la double liaison, ou bien, si l'on ouvre la chaîne lactonique, la propriété de la dioscorine de provoquer des crampes disparaît.

SUR LE PRINCIPE AMER DE L'ANDROGRAPHIS PANICULATA N.

PAR

Dr. K. GORTER.

L'*Andrographis paniculata* Nees est une plante herbacée de la famille des Acanthacées, répandue dans les tropiques. A Java, la plante est connue sous le nom de „sadi-lata”; elle a une certaine réputation comme remède contre la morsure des serpents. On lui attribue aussi des vertus curatives contre la néphro-lithiase; depuis longtemps elle est employée comme remède dans les cas de diarrhées infantiles et comme stomachique.

Toutes les parties de la plante, sauf les graines, ont une saveur amère, très persistante.

Il y a quelques années M. BOORSMA ¹⁾ a fait des recherches sur le principe amer de l'*Andrographis*; il a réussi à isoler des divers organes de cette plante une substance amère incolore, cristallisant en petites plaques quadrangulaires, qu'il a appelée andrographide. D'après lui, c'est une substance neutre, peu soluble dans l'eau, l'éther et le sulfure de carbone, se dissolvant dans environ 26 parties d'alcool absolu; elle se dissout facilement dans l'alcool méthylique, l'acétone et l'acide acétique concentré, moins facilement dans le chloroforme et l'éther acétique.

Quant à la nature chimique de l'andrographide, M. BOORSMA a seulement constaté que, en chauffant au bain-marie pendant une demi-heure cette substance avec de l'acide chlorhydrique dilué, elle ne donna pas de sucre-réducteur; ce n'est donc pas un glucoside.

Comme je vais le démontrer plus loin nous avons affaire, dans l'andrographide, à une lactone, soluble à chaud dans une solution de potasse caustique. De cette solution, j'ai pu isoler un acide cristallisé, qui, par l'acide sulfurique en solution alcoolique, peut être converti dans la substance de départ.

1) Mededeelingen uit 's Lands Plantentuin.

A cause de cette observation, il me semble rationnel de transformer le nom andrographide, donné par M. BOORSMA, en andrographolide, afin d'exprimer, par le suffixe „olide" la nature lactonique de la substance. Il me semble que rien ne doit s'opposer à ce changement de nom, d'autant plus qu'il s'agit ici d'une substance fort peu connue et qui n'a pas été jusqu'ici le sujet d'une étude approfondie.

L'andrographolide cristallise sans eau de cristallisation et, à l'état pur, il est parfaitement stable à l'air. L'observation de M. BOORSMA, que cette substance attire un peu d'eau de l'atmosphère humide, démontre que l'andrographolide préparé par cet auteur n'était pas d'une pureté absolue. Ceci ressort aussi du point de fusion qu'il indique. Selon M. BOORSMA, l'andrographolide brunit vers 160° et fond un peu au-dessus de 200° , sans qu'il soit possible d'observer ce point avec exactitude. La substance pure au contraire, que j'ai pu isoler, est fusible à 218° avec décomposition. J'ai pu me convaincre, par l'examen d'un échantillon de l'andrographolide mis aimablement à ma disposition par M. BOORSMA, que la substance de cet auteur s'amollit déjà vers 160° et fond environ 10° au-dessous du point de fusion de l'andrographolide pure.

Il faut enfin attribuer en partie à l'état non parfaitement pur de la substance ce fait que M. BOORSMA est arrivé par l'analyse à des chiffres considérablement différents des miens; cependant, il faut admettre une autre raison encore pour expliquer les divergences des analyses. J'ai eu, moi aussi, des difficultés avec les analyses de l'andrographolide et j'ai observé, que, pour obtenir des résultats exacts, concordants entre eux, il est absolument nécessaire de chauffer l'oxyde de cuivre à une température très élevée et de brûler la substance très lentement. Sinon il me semble, que des carbures passent par l'appareil et on trouve un déficit en carbone.

En appliquant cette méthode, j'ai pu établir que la composition de l'andrographolide n'est par $C_{15}H_{27}O_4$, comme M. BOORSMA le prétend, mais $C_{20}H_{30}O_5$, formule que j'ai vérifiée du reste par l'analyse de différents dérivés, comme je l'expliquerai plus loin.

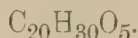
Pour isoler l'andrographolide M. BOORSMA procéda de la manière suivante:

Après avoir traité les feuilles avec de l'eau chaude, la solution aqueuse fut évaporée jusqu' à $1\frac{1}{2}$ fois le poids des feuilles employées; on la laissa ensuite reposer pendant quelques jours. Il se déposa alors un précipité amorphe, abondant. En agitant le filtrat à plusieurs reprises avec du chloroforme, on obtint par distillation un résidu jaune, qui, ajouté au précipité amorphe mentionné ci-dessus et additionné de noir animal, fut extrait par l'alcool bouillant. Le filtrat donna par évaporation une quantité d'andrographolide équivalente à 4,8 % du poids des feuilles sèches; la substance n'était pas encore tout à fait pure. En procédant de même, on réussit à retirer des tiges sèches 2 % de cette substance. M. BOORSMA mentionne que, quoique en plus faible quantité l'andrographolide se trouve aussi dans les racines et dans le péricarpe de l'Andrographis; les graines au contraire en sont dépourvues.

Au lieu de cette méthode compliquée, M. BOORSMA employa plus tard, comme il me l'a communiqué lui-même, l'éther acétique chaud pour l'extraction des feuilles. En distillant la solution, colorée en vert par la chlorophylle, il obtint des cristaux d'andrographolide. Mais cette méthode exige de grandes quantités d'éther acétique.

J'ai alors cherché une nouvelle méthode, qui me permit d'isoler l'andrographolide d'une manière facile et moins onéreuse. Dans ce but, les feuilles sèches furent percolées avec dix fois leur poids d'alcool 96 %. Pour éliminer la chlorophylle, le percolat vert, additionné de son poids d'eau, fut agité à la machine avec une quantité suffisante d'hydrate de plomb récemment précipité. Après filtration on obtint un liquide jaune-clair, qui, évaporé au bain-marie, déposa des cristaux d'andrographolide impur. Ces cristaux furent d'abord lavés avec de l'eau, puis placés dans un matras avec un peu d'alcool, qui, après quelque temps, dissolvait facilement les impuretés brunes adhérentes. Les cristaux d'andrographolide furent essorés à la trompe et lavés avec de petites quantités d'alcool, jusqu'à ce qu'ils fussent devenus presque parfaitement blancs. On obtenait ainsi un rendement de 4.4 % d'andrographolide brut, contenant 94 % de substance pure. La substance pouvait être facilement purifiée par recristallisation dans l'alcool.

ANDROGRAPHOLIDE.



L'andrographolide cristallise dans l'alcool méthylique en petites plaques monoclines; point de fusion 218° avec décomposition. Elle est assez soluble dans l'alcool méthylique et dans l'acétone, peu soluble dans l'éther acétique et le chloroforme, très difficilement soluble dans l'eau et l'éther; le sulfure de carbone ne le dissout point. A la température ordinaire (27°) l'alcool à 50% en dissout 0.38%.

L'andrographolide est une substance parfaitement neutre, d'une saveur amère, très persistante.

Il est lévogyre; dissout dans l'acide acétique concentré j'ai trouvé:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -126.0 \quad (c = 2; l = 2 \text{ dm})$$

L'andrographolide ne contient pas de méthoxyle; il se comporte vis-à-vis du permanganate de potasse comme une substance non-saturée. On ne peut pas le mettre en réaction avec la phénylhydrazine et le semicarbazide; l'andrographolide n'a donc pas de caractère cétonique.

La nature lactonique de la substance est évidente par sa façon de se comporter vis-à-vis de l'alcali; en chauffant l'andrographolide avec une lessive de potasse caustique au bain-marie, il se dissout en prenant une teinte jaune. On constate alors que la solution contient le sel de potasse d'un nouvel acide, l'acide andrographolique. La même réaction a lieu à la température ordinaire, si l'on met l'andrographolide en solution alcoolique en contact avec l'alcali. Par cette opération, la solution se colore en rouge-fuchsine; examinée au spectroscope, on voit une bande d'absorption dans la partie jaune du spectre, qui disparaît peu à peu; en même temps, la couleur de la solution passe au jaune. Cette réaction est d'autant plus remarquable, qu'elle ne se produit pas avec l'acide andrographolique; aussi faut-il insister sur le fait que la bande d'absorption coïncide parfaitement avec celle de la phénolphthaléine en solution alcaline.

En outre, je pus constater que l'andrographolide réduit la solution ammoniacale de nitrate d'argent, tandis que la liqueur de Fehling au contraire reste inaltérée. Le chlorure ferrique et aussi le réactif mercuriel de *Plugge* ne donnent aucune coloration avec l'andrographolide.

L'analyse donna les chiffres suivants:

I.	0.1425 gr	donnèrent	0.3554 gr	CO ₂	et	0.1111 gr	H ₂ O.
II.	0.1450	—	0.3638	—	—	0.1150	—
III.	0.1460	—	0.3655	—	—	0.1160	—
IV.	0.1341	—	0.3353	—	—	0.1060	—

Trouvé

Calculé pour:

	I	II	III	IV	C ₂₀ H ₃₀ O ₅
C . .	68.02 %	68.42 %	68.28 %	68.19 %	C . . 68.56 %
H . .	8.67 %	8.81 %	8.84 %	8.78 %	H . . 8.57 %

Pour déterminer le poids équivalent de l'andrographolide, celui-ci fut dissout en solution aqueuse ou alcoolique d'alcali. Après 24 heures de repos à la température ordinaire, ou bien après avoir chauffé pendant quelque temps au bain-marie, l'excès de l'alcali fut titré par la solution décinormale d'alcali. Voici les résultats:

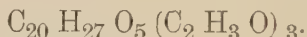
I.	0.3065 gr	saturèrent	8.75 cc.	d'alcali	ⁿ / ₁₀ .
II.	0.3333	—	9.60	—	—

Trouvé

Calculé pour:

	I	II		C ₂₀ H ₃₀ O ₅
Poids equiv.	347	350	Poids moléc.	350.

TRIACÉTYLANDROGRAPHOLIDE.



Comme je l'ai démontré plus haut, deux atomes d'oxygène de l'andrographolide se trouvent dans une chaîne lactonique; les trois autres sont liés en hydroxyle. Ceci ressort des résultats de l'acétylation.

Après avoir dissout 2 gr. d'andrographolide dans 10 gr d'acide acétique anhydre avec addition d'un grain de chlorure de zinc, on agita avec de l'eau; un sirop se déposa alors, qui bientôt se solidifia en aiguilles blanches. Recristallisées dans l'alcool, elles fondaient à 129°. Elles sont insipides et de réaction neutre, très soluble dans le chloroforme, l'éther acétique, le benzol et l'acide acétique concentré; elles se dissolvent facilement aussi dans le tétrachlorure de carbone, l'éther et le sulfure de carbone.

L'analyse donna les chiffres suivants:

I.	0.1335 gr	donnèrent	0.3219 gr	CO ₂	et	0.0943 gr	H ₂ O.
II.	0.1383 gr	—	0.3286 gr	—	—	0.0988 gr	„
III.	0.1395 gr	—	0.3339 gr	—	—	0.1009 gr	„
IV.	0.2876 gr	saponifiés	par l'alcali, puis acidulés avec de				

l'acide phosphorique et chauffés au réfrigérant à reflux, pour éliminer l'acide carbonique de l'alcali, le distillat satura 18.0 cc d'alcali n/10.

Trouvé				Calculé pour :
I	II	III	IV	$C_{20}H_{27}O_5 (C_2H_3O)_3$
C 65.75°/o	65.75°/o	65.27	—	C 65.55°/o
H 7.85°/o	7.93°/o	8.03°/o	—	H 7.56°/o
Acétyl —	—	—	27.0°/o	Acétyl 27.1°/o

ACIDE ANDROGRAPHOLIQUE



En dissolvant l'andrographolide dans l'alcali au bain-marie, puis en ajoutant à froid autant d'acide sulfurique qu'il était nécessaire pour saturer exactement l'alcali, il se déposa un précipité jaunâtre, qui fut immédiatement filtré. Le filtrat incolore fut agité à plusieurs reprises avec de l'éther; celui-ci, distillé, déposa des aiguilles blanches d'un acide très peu soluble dans l'eau, le benzol, le chloroforme, l'éther acétique, l'éther et l'acétone, assez soluble dans l'alcool, très soluble dans l'alcool méthylique. Le rendement était 1.2 gr. à partir de 2 gr d'andrographolide.

Recristallisé à la température ordinaire dans l'alcool méthylique, l'acide fondit à 188° avec effervescence et perte d'eau; puis la masse fondue se solidifia en aiguilles d'andrographolide.

Cet acide cristallise aussi partiellement du filtrat, si on laisse reposer celui-ci pendant quelque temps. Cet échantillon séché pendant 12 heures dans le vide sur l'acide sulfurique, fut employé pour déterminer le pouvoir rotatoire dans l'alcool méthylique. Je trouvai :

$$[\alpha]_D^{26} = +14.4 \quad (c = 2.466; l = 2 \text{ dm})$$

L'analyse donna les résultats suivants :

0.1196 gr. donnèrent 0.2844 gr. CO_2 et 0.0980 gr H_2O 0.255 gr saturèrent 6.85 cc. d' alcali n/10.

Trouvé	Calculé p. $C_{20}H_{32}O_6$
C 64.85°/o	C 65.22°/o
H 9.11°/o	H 8.70°/o
Poids équiv. .372	Poids moléc. 368.

L'acide andrographolique est assez stable; pourtant, peu à

peu, à la température ordinaire, il se convertit en andrographolide. La déviation ne diminue pas sensiblement en 48 heures; après environ un mois elle était $[\alpha]_D = + 9.0$.

On peut parvenir à régénérer plus rapidement l'andrographolide, si l'on chauffe l'acide andrographolique pendant quelque temps au bain-marie avec de l'acide sulfurique en solution alcoolique. Cristallisée dans l'alcool méthylique, la substance se présente alors sous la même apparence cristallisée que l'andrographolide original; il fond aussi à 218° et son pouvoir rotatoire en solution acétique est:

$$[\alpha]_D^{26} = -125.1^\circ \quad (c = 1.903; l = 2 \text{ dm})$$

L'acide andrographolique pur se dissout en restant incolore dans l'alcali; par addition d'un excès d'alcali à la solution pas trop diluée, de petites aiguilles blanches du sel de potasse se déposent. Recristallisées dans l'eau, elles sont de réaction neutre et contiennent deux molécules d'eau d'eau de cristallisation.

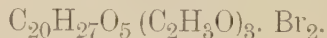
0.3712 gr desséchés dans le vide sur l'acide sulfurique perdent 0.0314 gr d'eau.

Trouvé:	Calculé p. $C_{20}H_{31}O_6K + 2H_2O$
Eau 8.36%	Eau 8.15%

0.3398 gr du sel anhydre, incinérés, puis titrés en employant le méthylorange comme indicateur, saturèrent 8.15 cc d'acide n/10.

Trouvé:	Calculé p. $C_{20}H_{31}O_6K$
K_2O 11.28%	K_2O 11.57%

DIBROMURE DE TRIACÉTYLANDROGRAPHOLIDE



Le triacétylandrographolide dissout dans le chloroforme se combine facilement avec deux atomes de brome; afin de prévenir la saponification de la substance, il est recommandable d'ajouter un peu de carbonate de chaux. On concentre le filtrat au bain-marie, puis on ajoute de l'alcool bouillant. La nouvelle substance se dépose presque immédiatement sous forme d'aiguilles blanches, dont la quantité augmente encore après refroidissement, correspondant à 65 % du rendement théorique.

Point de fusion $174-175^\circ$.

La substance est insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool bouillant; elle se dissout facilement dans l'acétone, le benzol et le chloroforme. Elle paraît être non-saturée, car, dissoute dans l'acéto-

ne, puis alcalinisée par la soude, elle décolore immédiatement le permanganate de potasse. Cependant je n'ai pas réussi à obtenir un dérivé plus riche en brome.

Voici les résultats de l'analyse :

0.1924 gr, brûlés par le chromate de plomb, donnèrent

0.3475 gr CO_2 et 0.1027 gr H_2O .

0.1869 gr, chauffés avec de la soude, donnèrent 0.1109 gr AgBr

0.3868 gr, saponifiés avec de l'alcali, puis acidulés et distillés, le distillat satura 18.3 cc d' alcali n/10.

Trouvé	Calculé $\text{p.C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_5 (\text{C}_2\text{H}_3\text{O})_3.\text{Br}_2$
C 49.25%	C 49.06%
H 5.93%	H 5.66%
Br. 25.25%	Br. 25.16%
Acétyl . . . 20. 3%	Acétyl . . . 20. 3%

Les deux atomes de brome du dibromure peuvent être éliminés, où il résulte du triacétylandrographolide. Pour effectuer cette opération, on fait bouillir 3 gr de dibromure, dissouts dans un mélange d'acétone et d'alcool méthylique, pendant une heure avec de la poudre de zinc. Par évaporation du filtrat, on obtient des cristaux, qui, recristallisés dans l'alcool, fondent à 129° et n'abaissent pas le point de fusion du triacétylandrographolide.

L'andrographolide peut se combiner avec trois molécules d'acide bromhydrique: La solution d'andrographolide dans l'acide acétique, fut saturée par l'acide bromhydrique dans un matras refroidi à la glace. Après 48 heures on versa la solution d'un rouge-brun clair dans de l'eau. Il se déposa une substance amorphe, presque blanche, qui, lavée avec de l'eau, ne décolora pas immédiatement le permanganate en solution d'acétone alcalinisée par la soude. Nous avons donc affaire à une substance saturée. Elle était très soluble dans l'éther, l'éther acétique, l'acétone, le benzol et le chloroforme et ne pouvait pas être cristallisée. Séchée dans le vide sur l'acide sulfurique, il fut possible de déterminer sa teneur en brome. Il faut remarquer cependant, que, dans ces conditions, la substance exhale déjà un peu d'acide bromhydrique, ce qui explique que l'analyse donne un petit déficit en brome.

0.1798 gr donnèrent 0.1652 gr de AgBr.

Trouvé	Calculé $p.C_{20}H_{30}O_5. 3HBr$
Br . . . 39.1 %	Br . . . 40.5 %

L'analyse correspond donc sensiblement à un produit d'addition avec trois molécules d'acide bromhydrique. Cependant, il faut remarquer qu'il est tout de même possible, qu'un hydroxyle tertiaire ou bien le noyau lactonique aient pris part à la réaction. On ne peut donc pas déduire de ce résultat la présence de trois doubles liaisons. Seulement le dibromure de triacétylandrographolide, qui se comporte vis-à-vis du permanganate comme une substance non-saturée, démontre qu'il y a au moins une double liaison; le nombre exact de celles-ci reste encore inconnu.

Or, de ce fait et de la formule empirique de l'andrographolide, on peut conclure que cette substance ne contient pas de noyau benzénique et qu'elle appartient à la série hydroaromatique.

UEBER DIE CHLOROGENSÄURE

VON

Dr. K. GORTER.

In einer vorigen Abhandlung ¹⁾ habe ich gemeint die Chlorogensäure mit Wahrscheinlichkeit als Tetrahydropyranderivat auffassen zu können. Gegen diese Ansicht sprach allerdings das Verhalten dieser Säure gegen Jodwasserstoffsäure, indem es nicht gelang dabei das 3'. 4'. Dioxyflavanon aufzufinden. Die fortgesetzte Untersuchung hat nun Tatsachen ans Licht gebracht, welche einerseits mit dieser Auffassung nicht vereinbar sind, woraus sich aber andererseits die Struktur der Chlorogensäure mit Sicherheit ableiten lässt.

Ich habe zunächst das Pentaacetylhemichlorogensäuredibromid, das früher irrtümlicherweise als Pentaacetyl- α -chinoyl-kaffeesäuredibromid ²⁾ beschrieben wurde, näher untersucht. Dabei hat sich ergeben, dass dieser Körper nicht weiter acetylierbar ist. Käme dieser Substanz die früher befürwortete Struktur ²⁾ zu, so müsste sie noch ein acetylierbares Hydroxyl enthalten.

Infolgedessen sind alle diejenigen Formeln, wie die unter I und II in Bull. XXXIII aufgeführten, welche die Bildung eines Pentaacetates auf das Vorhandensein einer Sauerstoffbrücke zurückführen, hinfällig.

Ferner wurde gezeigt, dass bei der Abspaltung von Brom aus dem Dibromid tatsächlich die Pentaacetylhemichlorogensäure regeneriert wird. Dies ging nicht nur aus einer Schmelzpunktbestimmung an einer Mischprobe hervor, sondern konnte auch durch die Analyse bestätigt werden. Auch war die Substanz, im Gegensatz zu meiner früheren Angabe nicht weiter acetylierbar.

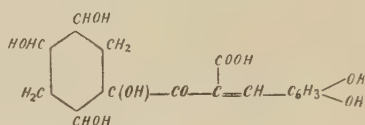
Die Addition von Brom an die Pentaacetylhemichlorogensäure, und die Abspaltung desselben aus dem Reaktionsprodukt unter Rückbildung des Ausgangsmaterials, beweist unzweideutig, dass

1) Bull. Dépt. d'Agric. Ind. Néerl. No. XXXIII.

2) — — — — — S. 8.

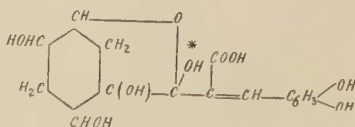
die Hemichlorogensäure eine doppelte Bindung enthält. Zur Erklärung der Tatsache, dass diese Säure höchstens ein Pentaacetat und kein Hexaacetat bildet, bleibt dann nur die Annahme übrig, dass eine Hydroxylgruppe nicht acetylierbar ist. Dies trifft auch wirklich zu, wie sich aus einer Hydroxylbestimmung nach der Methode von ZEREWITINOFF ¹⁾ ergeben hat.

Es bleibt jetzt noch die Frage zu beantworten, welches Hydroxyl dieses ist. Wäre die Hemichlorogensäure mit der α -Chinoylkaffeinsäure:



identisch, so käme nur das tertiäre Hydroxyl als nicht acetylierbar in Betracht. Diese Ansicht ist jedoch deshalb auszuschliessen, weil dieses Hydroxyl in der Chinasäure selber gerade leicht acetylierbar ist. Auch konnte mit Sicherheit bewiesen werden, dass die Hemichlorogensäure nicht die Gruppe $-\text{CO}-\text{C}=\text{C}-$ enthält. In jenem Falle müsste doch die in α - β -Stellung zur CO-Gruppe befindliche doppelte Bindung leicht reduzierbar sein. Dagegen konnte jedoch gezeigt werden, dass die Pentaacetylhemichlorogensäure, in essigsaurer Lösung mit Zinkstaub behandelt, keinen Wasserstoff addiert.

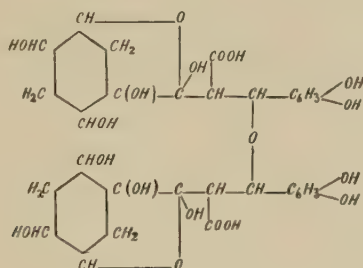
Zur Erklärung dieses Verhaltens bleibt nur eine einzige Annahme übrig, wodurch die Hemichlorogensäure folgende Formel erhält:



Es muss angenommen worden, dass es das tertiäre OH (*) ist, welches der Acetylierung nicht zugänglich ist.

1) Ber. 40 S. 2023.

Der Chlorogensäure selbst kann dann aber nur folgende bereits früher aufgestellte Formel zukommen:



Schliesslich wurde noch die Einwirkung von Natriumamalgam auf die Chlorogensäure studiert, wodurch einerseits obige Formel bestätigt, andererseits erkannt wurde wie die Hydrolyse dieser Säure verläuft.

Als Reaktionsprodukt erhielt ich näml. Dihydrohemichlorogensäure (Schm. p. 167—168°), welches durch Salzsäure ohne Kohlensäureentwicklung glatt in Hydrokaffeesäure und Chinasäure zerfällt. Es ist hieraus ersichtlich, dass die Chlorogensäure zuerst hydrolytisch in zwei Mol. Hemichlorogensäure auseinander fällt, welche als α . β -ungesättigte Säure weiter leicht zu Dihydrohemichlorogensäure reduziert wird.

EXPERIMENTELLER THEIL

ACETYLIERUNG DER CHLOROGENSÄURE.

Griebel ¹⁾ hat seinerzeit angegeben, dass seine Kaffeegebsäure beim Acetylieren mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat Kohlensäure abspaltet. Es war daher von Interesse das Verhalten der reinen Chlorogensäure auch in dieser Hinsicht zu prüfen.

Zunächst wurde gefunden, dass die Chlorogensäure sich durch Kochen mit Essigsäureanhydrid allein acetylieren lässt ohne dass eine Abspaltung von Kohlensäure zu befürchten ist. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung mit Wasser geschüttelt und die nach 24-stündigen Stehen abgeschiedene krystallinische Substanz gesammelt. Sie zeigte nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol den Schmelzpunkt 181° und gab in einer Mischprobe mit

1) Griebel. Ueber den Kaffeegebstoff. Diss. München 1903.

Pentaacetylhemichlorogensäure keine Depression. Durch Verseifen mit Kalilauge und nachheriger Destillation mit Phosphorsäure wurden folgende Werte für Acetyl erhalten:

I. 0.2960 gr verbrauchten 26.0 ccm $\frac{1}{10}$ n Lauge.

II. 0.1960 gr — 17.3 ccm — —

Gefunden:

Ber. f. $C_{16}H_{13}O_9(C_2H_3O)_5$

	I	II	
Acetyl . .	37.8 %	38.0 %	Acetyl . . . , 38.1 %

Wurden jedoch 2 g Chlorogensäure mit der 6-fachen Menge Anhydrid und 3 g entwässertem Natriumacetat ¹⁾ gekocht, so entwickelte sich unter teilweiser Verschmierung langsam Kohlensäure. Je länger das Erhitzen fortgesetzt wurde, um so mehr fand Verharzung statt. Nach beendeter Reaktion löste ich in heissem Wasser, filtrierte von der harzigen Schmiere ab und liess über Nacht stehen, wonach sich in einem Versuch, bei welchem das Erhitzen 6 Stunden lang fortgesetzt worden war, 2 g weisse Nadelchen abgeschieden hatten. Aus 80 % - igem Alkohol kristallisierte die Substanz in schönen weissen Nadelchen, welche dieselben Löslichkeitsverhältnisse wie die Pentaacetylhemichlorogensäure aufwiesen. Schmp 180-181, gleichfalls in einer Mischprobe mit reiner Pentaacetylhemichlorogensäure. An die Identität mit dieser Substanz ist somit nicht zu zweifeln.

Die Analyse ergab folgende werte:

I. 0.1114 g gaben 0.2260 g CO₂ und 0.0545 g H₂O.

II. 0.1069 — — 0.2157 g — — 0.0515 g —

III. 0.1189 — — 0.2414 g — — 0.0581 g —

Durch Verseifung mittelst Kalilauge und Destillation mit Phosphorsäure wurde die Acetylzahl bestimmt:

IV. 0.1990 g verbrauchten 17.7 ccm $\frac{1}{10}$ n Lauge

V 0.2450 — — 21.8 — — —

	Gefunden:					Berechnet für:
	I	II	III	IV	V	$C_{16}H_{13}O_9(C_2H_3O)_5$
C.	55.32%	55.03%	55.35%			C. 55.32%
H.	5.43%	5.36%	5.43%			H. 4.96%
Acetyl.			38.2%	38.2%		Acetyl. 38.1%

1) Das zu diesen Versuchen benutzte Natriumacetat war nicht auf freier Flamme entwässert, sondern zuerst bei niedriger Temperatur, dann auf 150° im Trockenschrank erhitzt. Eine Probe gab mit Schwefelsäure keine Kohlensäureentwicklung.

Ich konnte ferner konstatieren, dass die Pentaacetylhemichlorogensäure sich mit Acetylchlorid in Pyridinlösung nicht weiter acetylieren liess. Sie wurde hierbei unverändert zurückgewonnen, wie aus der Bestimmung des Schmelzpunktes in der Mischprobe (181-182°) und aus der Acetylzahl (37.8°/o) hervorging.

Beim Kochen mit Anilin oder Kaliumacetat in alkoholischer Lösung werden ausschliesslich die phenolischen Hydroxylgruppen der Pentaacetylhemichlorogensäure verseift. Dasselbe beobachtete ich, wenn die Substanz mit 20°/-iger Essigsäure gekocht wurde. Beim Verdunsten des Lösungsmittels blieben im letzteren Falle harte Krystalle zurück, die aus Methylalkohol umkrystallisiert wurden. Sie waren darin schwerer löslich als das Ausgangsmaterial, gaben mit Eisenchlorid Grünfärbung und schmolzen bei 150-152°.

Ohne Zweifel hat schon GRIEBEL ¹⁾ diese Substanz in Händen gehabt, als er die Chlorogensäure in Eisessiglösung mit Acetylchlorid unter Zusatz von Natriumacetat acetylierte. Er fand für das Reaktionsprodukt, das in harten Krystallen erhalten wurde, die Werte: $C=53.59^{\circ}/o$ und $H=5.54^{\circ}/o$, welche Zahlen bei denjenigen für die Triacetylhemichlorogensäure ($C=55.00^{\circ}/o$, $H=5.00$) etwas zurückbleiben. Auch ist die von ihm angegebene Acetylzahl ($24.8^{\circ}/o$) etwas niedrig. Der Schmelzpunkt wird von GRIEBEL nicht angegeben, auch erwähnt er nicht, ob die Substanz sich mit Eisenchlorid grün färbt.

0.1990 g der von mir erhaltenen Substanz gaben nach dem Verseifen mit Kalilauge und nachheriger Destillation mit Phosphorsäure ein Destillat, das 14.8 ccm 1/10 n Lauge verbrauchte.

Gefunden:	Ber. f. $C_{16}H_{15}O_9(C_2H_3O)_3$:
Acetyl 26.9°/o	Acetyl 26.9°/o

PENTAACETYLHEMICHLOROGENSÄUREDIBROMID

Werden 2 g Pentaacetylhemichlorogensäure in Chloroformlösung mit nicht mehr als 0.6 g (1 Mol.) Brom für kurze Zeit dem Sonnenlichte ausgesetzt, so entfärbt sich die Lösung bald. Beim freiwilligen Verdunsten des Lösungsmittels bleibt ein krystallinischer Rückstand übrig, der nicht nach Bromwasserstoff riecht. Aus verdünntem Alkohol krystallisiert sind es weisse

1) Griebel. l. c. S. 28.

Nädelchen, die bei 214–215° schmelzen, sauer reagieren, und sich schwer in kochendem Benzol lösen.

I. 0.1495 g gaben mit Soda geglüht 0.0772 g AgBr.

II. 0.1980 g verbrauchten bei einer Acetylbestimmung in bekannter Weise 13.8 ccm 1/10 n Lauge.

III. 0.2210 g verbrauchten in derselben Weis 15.1 ccm.

Gefunden :

Berechnet f:

	I	II	III	$C_{16}H_{13}O_9(C_2H_3O)_5 \cdot Br_2$
Br. . . .	21.98°/o	—	—	Br. 22.10°/o
Acetyl 1)	29.9°/o	29.4°/o		Acetyl. . . . 29.7°/o

Das Dibromid ist nicht weiter acetylierbar. Kocht man die Substanz während einer Stunde mit Essigsäureanhydrid und scheidet sie mit Wasser wieder ab, so schmilzt sie nach zweimaligem Krystallisieren aus Alkohol, immerhin noch unscharf, bei 205°. Der Schmelzpunkt war somit noch etwas zu niedrig; doch liessen zwei Acetylbestimmungen, welche 29.1 und 29.5°/o ergaben, mit Sicherheit erkennen, dass ungeändertes Pentaacetylhemichlorogensäuredibromid vorlag.

Mit Kalilauge konnte ich die Substanz in Chinasäure und Monobromkaffeesäure zerlegen. Dazu wurden 4 g Substanz mit 20 ccm Kalilauge (25°/o) und etwas Wasser während einer halben Stunde im Wasserstoffstrome im kochenden Wasserbade erhitzt. Die Flüssigkeit wurde dann mit Schwefelsäure angesäuert und mit Aether erschöpft; dieser hinterliess beim Verdunsten einen krystallinischen Rückstand von 0.550 g, welcher mit Chloroform ausgekocht wurde. In diesem löste sich die Monobromkaffeesäure nur spärlich, wurde daraus aber in Form wenig gefärbter Krystalle erhalten, welche nochmals aus Wasser umkristallisiert wurden und dann gelblich weisse Blättchen mit 2 Mol. Krystallwasser darstellten. Die wasserfreie Substanz schwärzte sich bei 155° ohne schmelzen.

0.1263 g verloren im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure 0.0157 g an Gewicht.

Gefunden :

Ber. f. $C_9H_7BrO_4 + 2H_2O$:

Wasser. 12.4°/o

Wasser. 12.1°/o

0.1073 g des wasserfreien Salzes gaben mit Soda erhitzt 0.0764 g AgBr.

1) Zur Berichtigung einer früheren Angabe.

Gefunden :	Ber. f. $C_9H_7BrO_4$:
Br. 30.31%	Br. . . . 30.52%

Aus dem Dibromid lässt sich das Brom mittels Jodkalium quantitativ abspalten. Man erwärmt dazu $1\frac{1}{2}$ g Substanz in alkoholischer Lösung mit $1\frac{1}{2}$ g Jodkalium gelinde auf dem Wasserbad während einer Stunde und fällt die durch Jod braungefärbte Lösung mit Wasser. Der mit Wasser gewaschene Niederschlag krystallisiert aus verdünntem Alkohol in weissen Nadelchen, die auch in einer Mischprobe bei $181-182^\circ$ schmelzen.

0.1314 g gaben bei einer Acetylbestimmung ein Destillat, das 11.5 ccm $1/10$ n-Lauge verbrauchte

Gefunden :	Ber. f. $C_{16}H_{13}O_9(C_2H_3O)_5$:
Acetyl. 37.7%	Acetyl. 38.1%

Mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure liess sich die Substanz nicht weiter acetylieren. Der Körper wurde hierbei ungeändert mit dem Schmp. 181° wiedergewonnen, und zeigte bei einer Acetylbestimmung 37.8% Acetyl.

EINWIRKUNG VON ZINKSTAUB AUF PENTAACETYLHEMICHLOROGENSÄURE BEZW. CHLOROGENSÄURE.

1 g Pentaacetylhemichlorogensäure wurde in 50 %-iger Essigsäure gelöst, während 48 Stunden bei etwa 50° mit überschüssigem Zinkstaub behandelt, wobei dieser in kleinen Mengen eingetragen wurde. Das Filtrat wurde sodann mit Wasser verdünnt und das Reaktionsprodukt durch eine konzentrierte Salzlösung ausgefällt. Die abgeschiedenen Krystalle wogen 0.7 g und färbten sich in alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid grün. Sie wurden von neuem mit Essigsäureanhydrid acetyliert und schmolzen dann, aus Alkohol umkrystallisiert, bei $181-182^\circ$. Mit Pentaacetylhemichlorogensäure konnte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet werden.

0.1225 g gaben 0.2472 g CO_2 und 0.0566 g H_2O

Gefunden :	Ber. f. $C_{16}H_{13}O_9(C_2H_3O)_5$
C 55.03%	C 55.32%
H 5.13%	H 4.96%

Die Chlorogensäure, in derselben Weise mit Zinkstaub behandelt, blieb gleichfalls ungeändert. Sie wurde nachher als Bleisalz gefällt, aus dem Niederschlag mit Schwefelwasserstoff isoliert, und in ihrem Schmelzpunkt mit Chlorogensäure identifiziert.

BESTIMMUNG DER HYDROXYLZAHL IN DER PENTAACETYLHEMICHLOROGENSÄURE.

Zu diesem Zwecke bediente ich mich der Methode von *Zerewitinoff*¹⁾, welche auf der Anwendung von Magnesiumjodmethyl beruht. Als Lösungsmittel gebrauchte ich über Natrium destillierten Amyläther. Die Pentaacetylhemichlorogensäure ist darin nicht gerade leicht löslich, wodurch das Resultat bei dem theoretischen Wert etwas zurückblieb.

0.1228 gr gaben 8.60 ccm (bei 0° und 760 mm) Methan.

Gefunden:	Ber. f. $C_{16}H_{13}O_9 (C_2H_3O)_5$:
Hydroxyl . . 5.35°/o	Hydroxyl . . . 6.03°/o

DIHYDROHEMICHLOROGENSÄURE.

Diese Säure entsteht bei der Reduktion von Chlorogensäure mit Natriumamalgam in schwach schwefelsaurer Lösung. 2 gr Chlorogensäure, bzw. 3.5 gr chlorogensaures Kalicoffein, (das Coffein wurde vorher mit Chloroform ausgeschüttelt) wurde in wässriger Lösung unter Turbinieren mit kleinen Portionen Natriumamalgam (5°/o) versetzt, wobei durch fortwährendes Zutropfen von verdünnter Schwefelsäure die Reaktionsflüssigkeit schwach sauer gehalten wurde. Die Reduktion ist bei obigen Mengen in 2 Stunden beendet, was daran zu erkennen ist, dass Bleiacetat in einer Probe ein rein weisses Bleisalz fällt. Im ganzen wurde dazu 18 gr Amalgam verbraucht.

Die Flüssigkeit wurde sodann genau gegen Lackmus neutralisiert, darauf mit etwa 80°/o der berechneten Menge Schwefelsäure versetzt und im Wasserbade eingengt. Durch Zusatz von Alkohol wurden die Sulfate grösstenteils ausgefällt, das Filtrat wurde zur Trockne gebracht, der Rückstand in 50 ccm absoluten Alkohol gelöst und mit 200 ccm Aether versetzt. Beim Abdampfen der Lösung blieb ein leicht krystallisierender Sirup zurück. Der dicke Krystallbrei wurde auf Thon ausgestrichen, wodurch kleine, weisse Nadelchen in einer Ausbeute von 0,6 g erhalten wurden. Sie waren aschefrei, leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, schwer löslich in Essigäther, unlöslich in Benzol, Chloroform und Aether.

1) Ber. 40. S. 2023.

Zur Reinigung wurde die Substanz, allerdings mit viel Verlust, nochmals aus Alkohol umgelöst, wobei sich der Schmp. (167-168°) nur um 1° geändert hatte.

0.1313 g gaben 0.2599 g CO₂ und 0.0714 g H₂O

Gefunden:		Ber. f. C ₁₆ H ₂₀ O ₉ :	
C	53.98 %	C	53.93 %
H	6.05 %	H	5.62 %

Die Dissociationskonstante, mit Methylviolett als Indikator nach der Methode von SALM¹⁾ bestimmt, betrug:

$$k = 2.75 \times 10^{-4} \text{ (t = 29°)}$$

Mit Salzsäure gekocht löst sich die Dihydrohemichlorogensäure vollkommen farblos und ohne Kohlensäureentwicklung. Die Reaktionsflüssigkeit gibt nicht die für Chlorogensäure gültige Eisenchloridreaktion. Aether entzieht der Lösung Hydrokaffeesäure, welche aus Wasser krystallisiert bei 139° schmolz.

0.1109 g dieser Säure gab 0.2413 g CO₂ und 0.0568 g H₂O.

Gefunden.		Ber. f. C ₉ H ₁₀ O ₄	
C	59.33 %	C	59.36 %
H	5.69 %	H	5.49 %

Beim Verdunsten der von Hydrokaffeesäure befreiten wässrigen Lösung blieb ein Sirup zurück, der leicht Krystalle von Chinasäure (Schmp. 162°) absetzte.

Durch Kalilauge erleidet die Dihydrohemichlorogensäure dieselbe Spaltung wie durch Salzsäure.

Mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure acetyliert lässt sich die Substanz in ein Pentaacetat überführen. Man kann dafür die nur mit Alkohol gereinigte Substanz benutzen.

Aus verdünntem Alkohol krystallisiert das Acetat in weissen Nadelchen, welche bei 182° schmelzen. Der Schmelzpunkt fällt somit annähernd mit dem der Pentaacetylhemichlorogensäure zusammen; in einer Mischprobe wurde jedoch Depression beobachtet. Ferner stellte ich fest, dass die Substanz, im Gegensatz zu der Pentaacetylhemichlorogensäure, beim Kochen mit Salzsäure keine Kohlensäure entwickelte und die Eisenchloridreaktion nicht zu erkennen gab.

1) Zeitschr. f. physik. Ch. Bd. 57. S. 471.

0.1506 g gaben bei einer Verbrennung 0.3031 g CO_2 und
0.0763 g H_2O

0.2230 g verbrauchten bei einer Acetylbestimmung 19.5 ccm
 $\frac{1}{10}$ n-Lauge.

Gefunden:

C 54.89 %
H 5.63 %
Acetyl. . . 37.6 %

Ber. f. $\text{C}_{16} \text{H}_{15} \text{O}_9 (\text{C}_2 \text{H}_3 \text{O})_5$

C 55.12 %
H 5.30 %
Acetyl. . . 38.0 %
